Ueber

die Einwirkung

der

Gallensauren Salze

auf den

Verdauungskanal von Hunden.

Inaugural-Dissertation

der

medicinischen Facultät

der königl. Ludwigs-Maximilians-Universität

unter dem Präsidium des Herrn Prof. Dr. v. Buhl

vorgelegt von

M. Schülein

aus Eschenau.

München.

Druck von R. Oldenbourg.

1877.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554608_0044

Ueber die Einwirkung der gallensauren Salze auf den Verdauungskanal von Hunden.

Von

Dr. M. Schülein.

(Aus dem pathologischen Institut in München.)

Während in der Frage, wie viel von den in den Darm sich ergiessenden gallensauren Salzen wieder resorbirt werde, die meisten Forscher der neueren Zeit übereinstimmend der Ansicht sind, dass wenigstens der grössere Theil wieder in den Kreislauf zurückkehre, herrscht in der sich daran schliessenden Frage, ob dieser Theil unzersetzt oder zersetzt und (wenn bloss theilweise zersetzt) in welchen gegenseitigen Mengenverhältnissen er resorbirt werde, eine grosse Divergenz der Meinungen in Bezug auf die Deutung der bisher aufgefundenen Thatsachen. Die Frage hat um so grössere Bedeutung als sie in das pathologische Gebiet, in das Kapitel Icterus, hinüberstreift. Nach der einen Ansicht wird der grössere Theil der in den Darm ergossenen Gallensäuren unzersetzt oder noch nicht tief zersetzt (als Glyco-, resp. Taurocholsäure und Cholsäure) resorbirt, während bei Icterus die ganze Menge ins Blut gelangt. Dem wurde entgegengehalten, dass in gewissen Fällen von Icterus (z. B. bei Carcinom der Leber, bei acuter Leberatrophie etc.) man wohl nicht annehmen könne, dass die Sekretionsgrösse der Leber bezüglich der Galle sich unverändert erhalten habe, ferner dass es durch Nichts bewiesen sei, dass nicht

im Darm ein Theil tiefere Zersetzungen erfahre und erst in diesem Zustande resorbirt würde.

Nach einer Mittheilung Herrn Dr. Tappeiner's schien es möglich, die Gesammtheit der eben berührten Fragen durch eine Versuchsreihe zu beantworten, welche in folgender Weise auszuführen wäre:

Ein Gallenfistelhund, dessen täglich abgesonderte Gallenmenge bekannt ist, wird unter möglichster Annäherung an die natürlichen Verhältnisse mit so viel cholsaurem Natron gefüttert, bis die ersten Symptome des Icterus, d. i. nach Röhrig Pulsverlangsamung, eintreten. Die Differenz der eingeführten und aus dem Kothe wieder gewonnenen Cholsäure ergibt die vom Thiere resorbirte Menge. Zeigt es sich, dass bis zum Eintritt der Pulsverlangsamung weniger Cholsäure resorbirt wurde, als die der normalen Sekretionsgrösse entsprechende Menge Cholsäure beträgt, so ist die gefütterte Cholsäure unzerlegt resorbirt worden; sind dagegen grössere Mengen erforderlich, so muss nothwendig ein Theil der Cholsäure in der Form von Zersetzungsprodukten, die keine toxischen Wirkungen mehr besitzen, resorbirt worden sein; dieser Theil wird um so grösser sein, je grössere Mengen resorbirt werden müssen, um Pulsverlangsamung hervorzurufen.

Man sieht sofort, dass der Schwerpunkt dieser Aufgabe darin liegt, eine Methode zu erfinden, die mit genügender Schärfe die im Kothe enthaltene Cholsäure bestimmen lässt; es war daher mein Erstes, als ich die Ausführung der eben besprochenen Versuchsreihe übernahm, in dieser Richtung zu arbeiten.

Es hat sich nun auch eine solche Methode gefunden; allein da sich gleich nach den ersten Fütterungsversuchen Complicationen einstellten, von deren genauerer Untersuchung die Möglichkeit der Lösung der mir gestellten Frage abhängig erschien, so wäre die Darstellung der Methode mit Rücksicht auf das Ergebniss der erwähnten Untersuchung ausserhalb des Rahmens der vorliegenden Arbeit; es wird jedoch seiner Zeit an geeigneter Stelle darüber berichtet werden; aus demselben Grunde unterlasse ich es auch, einige Einwürfe, welche gegen die uneingeschränkte Beweiskraft obiger Versuchsreihe in den angeregten Fragen gemacht werden

können, ausführlich zu besprechen und zu widerlegen. Die nunmehr näher gelegene Frage aber war die „über die Einwirkung der Gallensäuren auf den Verdauungskanal".

Die Angaben, die ich in dieser Hinsicht in der Literatur verzeichnet finde, sind selbst bei sorgfältiger Umschau sehr spärlich. Allerdings findet man in älteren Pharmakopoeen (z. B. von Sobernheim 1840), dass die Ochsengalle „fördernd auf die Darmausleerungen und sedirend auf die aufgeregten Unterleibsorgane" wirke, wie dies auch noch in neueren Pharmakopoeen und namentlich in einem Aufsatz von Wolff (Deutsche Klinik 1864 Nr. 26) hervorgehoben wird. In den neuesten Handbüchern der Arzneimittellehre ist die verdauungstörende Wirkung der Galle, wenn sie in den Magen gelangt, durch ihre fällende Wirkung auf Pepsin erklärt (Nothnagel). Es scheint jedoch, dass diese Schlüsse, die letzte Angabe ausgenommen, vielmehr der erfahrungsgemässen Beobachtung am Krankenbette bei Anwendung des officinellen Fel tauri inspissatum entnommen sind, als dass sie ein exaktes physiologisches Experiment zur Basis haben. Die Wirkung der Gallensäuren auf den Verdauungskanal wurde bei physiologischen Experimenten überhaupt nur spärlich beobachtet und, da sie meist ausser Bereich der gerade zu beantwortenden Frage gelegen, für zufällig gehalten und nicht weiter verfolgt. Die meisten Beobachtungen in diesem Sinne wurden gelegentlich der Einspritzung von Gallensäuren in das Blut gemacht. So beobachtete v. Dusch (Untersuchungen und Experimente als Beitrag zur Pathogenese d. Ict. Leipzig 1853), nachdem er einem 4.75 Kilo schweren Hunde 20.5 ccm. Ochsengalle in die V. saph. eingespritzt, nach fünf Minuten Erbrechen; desgleichen nachdem er 3.2 gr. glycochols. Natron eingespritzt hatte, nach drei Minuten. Kühne (Arch. f. path. Anat. XIV) beobachtete nach Einspritzung von 15 ccm. einer gesättigten Lösung von choloidins. Natr. nach einigen Stunden Erbrechen; Hoppe (Arch. f. path. Anat. XXIV) fand, dass sich nach Injektion von 2.0 gr. cholals. Natr. in die Jugularis, Erbrechen und Durchfall einstellte; nachdem der Hund getödtet, fanden sich zahlreiche Blutungen in der Darmschleimhaut. Huppert (Archiv f. Heilkunde V) fand bei einem Hunde nach Injektion von Gallen-

säuren ins Blut Gallensäuren im Magen, allein „der Hund hatte während des Versuchs erbrochen". Ich wiederhole, dass alle diese Beobachtungen, gelegentlich anderer Versuche gemacht und als zufällige Ereignisse gehalten, nicht weiter beachtet wurden. Aus diesem Umstande wird es zum Theil auch erklärlich, dass in vielen Versuchs-Protocollen über Einspritzungen von gallensauren Salzen in das Blut in so grossen Dosen, dass eine Einwirkung auf den Verdauungskanal nach meinen Beobachtungen nothwendig erfolgen musste, von einer solchen nichts erwähnt wird; sie mag beobachtet worden sein, wurde aber der Aufzeichnung nicht werth gehalten.

So machte Neukomm (Arch. f. Anat. und Phys. 1860) Injektionen von 0.8—2.2 gr. glycochols. Natron ins Blut, ohne eine derartige Wirkung zu beobachten; dessgleichen Huppert (Arch. der Heilkunde V. Jahrg.), welcher Mengen bis zu 4.0 gr. anwandte; ebenso Röhrig (Arch. der Heilkunde IV. Jahrg.), der die gallensauren Salze in das Blut, in den Magen und Darm seiner Versuchsthiere einführte: er erwähnt trotz seiner zahlreichen Versuche nur eines einzigen Falles, in welchem ein Kaninchen, dem er 0.35 gr. cholsaures Natron in eine Vene einspritzte, während der ganzen Dauer des Versuches grosse Mengen breiigen Kothes entleerte. Auffallend und mit den Röhrig'schen Beobachtungen bezüglich der Resorption, mit meinen bezüglich der Darmerscheinungen in schwierig erklärbaren Widerspruch sind die Ergebnisse einer Arbeit von Schiff (Arch. f. Phys. 1870), wenn derselbe seinen Gallenfistelhunden über die Norm hinaus Galle oder käufliches gallensaures Natron in den Magen oder das Duodenum brachte, so beobachtete er Pulsverlangsamung und Vermehrung des Gallenfarbstoffs im Harne. Dessgleichen eine Angabe Naunyn's (Arch. f. Anat. und Phys. 1868), derselbe gibt einem kleinen Hunde 2.0 gr. Natron choleinicum in einer Wurst und beobachtet hernach Appetitlosigkeit und geringe im Verlaufe des folgenden Tages wieder verschwindende Herabsetzung der Pulsfrequenz.

In einer Arbeit von Kemarsky ferner (über die Einwirkung gallensaurer Salze auf Thiere sind, wie aus einem im Jahresberichte für Anat. und Phys., herausgegeben von Schwalbe und Hof-

mann) enthaltenen Referate hervorgeht, Beobachtungen über Erbrechen und Durchfälle nicht mitgetheilt.

Der Vollständigkeit halber citire ich endlich noch J. Ranke: die Blutvertheilung und der Thätigkeitswechsel der Organe, Capitel IX: Physiologische Wirkung der Galle, § 1 über die Ursachen des plötzlichen Todes bei Einspritzung conc. Gallenlösungen ins Blut, und § 2 Einwirkung des frischen Lebersekretes des Kaninchens auf seine eigene Herzbewegung, obwohl die Bedingungen der in § 1 und wahrscheinlich auch in § 2 beschriebenen Versuche solche sind, dass eine Wirkung auf den Verdauungskanal nicht eintreten konnte.

Ausser K. Müller (Arch. f. exp. Pathologie und Pharmacologie Bd. I), welcher Hunden 14 Tage lang täglich kleine Dosen gallensaurer Salze ins Blut spritzte und dabei manchmal Diarrhöen und Erbrechen beobachtete, sind die einzigen Autoren, welche der Einwirkung der Gallensäuren auf den Verdauungskanal grössere Aufmerksamkeit schenkten: Leyden (Beiträge zur Pathologie des Icterus, Berlin 1866), Grollemund (étude expérimental de l'action des acides biliaires sur l'organisme, Thèse Strassbourg 1869) und Feltz et Ritter (Journal de l'anatomie et de la physiologie 1871 und 1874).

Leyden beobachtet bei einer Injektion von 0.7 gr. glycochols. Natron in das Blut bei Hunden noch keine Wirkung auf den Verdauungskanal, dagegen bei Mengen von 1.0—1.5 gr. wiederholt Erbrechen und Durchfall; bei zwei von ihm vorgenommenen Einspritzungen von 0.4 und 0.6 gr. desselben Salzes in das Rectum und bei einer solchen von 2.0 gr. in den Magen von Kaninchen wiederholten Durchfall. Er zieht hieraus den Schluss: „dass gallensaure Salze die Darmbewegung anregen und in grösseren Mengen in den Magen gebracht, Durchfälle zu erzeugen im Stande sind.“

Grollemund, Feltz und Ritter beobachteten häufig bei Hunden, denen sie gallensaure Salze in das Blut einspritzten, Erbrechen und Durchfälle neben erhöhter Sekretion der Speicheldrüsen, der Nasenschleimhaut, der Nieren; sie ziehen aus diesen Beobachtungen den Schluss, dass der Organismus energisch gegen das eingeführte Gift reagirt und sich desselben durch alle ihm zu

Gebot stehenden Mittel zu entledigen sucht. Die Beobachtungen der oben genannten Forscher scheinen in weiteren Kreisen nicht bekannt geworden zu sein, wenigstens sind dieselben in die neueren Sammelwerke nicht aufgenommen worden; auch ich machte deren Bekanntschaft erst, als ich schon im Besitze der Hauptresultate der folgenden Arbeit dem Gegenstande bei der Durchsicht der Literatur grössere Aufmerksamkeit schenkte. Meine Versuche sind ausschliesslich an Hunden vorgenommen und hatten vorzüglich die Feststellung oder Wirkung bei Variation der Dosis, des Präparates und der Applicationsweise zur Aufgabe.

Die Einführung der gallensauren Salze in den Verdauungskanal geschah in der Regel dadurch, dass sie gelöst durch eine in die Speiseröhre eingeführte Schlundsonde eingegossen wurden. Die Thiere waren vorher durch das tägliche Einführen der Sonde und Eingiessen von Wasser an den Reiz gewöhnt worden. Vor dem Auf- und nach dem Abbinden des Thieres wurde öfters die Pulsfrequenz bestimmt, nie aber so lange das Thier aufgebunden war. Mit Recht macht Huppert (Arch. f. Heilk. V) darauf aufmerksam, wie schwer es sei, so ruhige Thiere zu bekommen, dass man absolut sichere Zahlen für die Pulsfrequenz erhalten kann; ich selbst habe mich immer wieder überzeugt, dass die Herzaktion nicht narkotisirter Thiere, so lange sie aufgebunden waren, fortwährend eine stürmische und unregelmässige war und dass sie auch dann noch beeinflusst wurde, wenn man lange nach der Operation das Thier zum Zweck der Zählung ohne es aufzubinden wieder auf den Operationstisch brachte. Ich zog es daher vor, nachdem ich die Thiere einigermassen an mich gewöhnt hatte, dieselben unter Streicheln am Boden auf ihre linke Seite zu legen; indem ich sie mit der linken Hand streichelte, konnte ich mit der rechten auf das Deutlichste den Herzstoss fühlen, so dass ich überzeugt bin, auf diese Weise zuverlässige Zahlen erhalten zu haben.

Die zunächst angewandte Gallensäure war Cholsäure. Ich erhielt sie durch Kochen von Ochsengalle mit Barythydrat, Ausfällen mit Salzsäure, Aufnehmen des Niederschlages in Alkohol und so oftmaliges Umkrystallisiren aus demselben, bis sie völlig farblos war. Durch Lösen in Wasser unter Zusatz von etwas kohlensaurem

Natron, Abdampfen, Aufnehmen des Rückstandes in Alkohol und Verjagen desselben erhielt ich das reine cholsaure Natron.

I. Versuch:

Einem kräftigen Gallenfistelhunde, von 8.0 Kil. Gewicht, dem zu dem Eingangs erwähnten Zweck eine Gallenfistel angelegt worden war, wurden den 16. V. 76

8. 30 Früh 4.0 gr. Chols. in Wasser mit etwas kohlens. Natron bis zur schwachen alk. Reaktion gelöst, in den Magen eingespritzt. Puls vorher 64 in ½ Min.

8. 45 Erbrechen; das Erbrochene war von saurer Reaktion, die Gallensäuren darin gefällt zu erkennen. Puls derselbe.

II. Versuch:

Demselben Hund werden den 20. V. 76

9. — Früh 2.0 gr. Chols. in derselben Weise gelöst in den Magen eingespritzt. Puls vorher 70 in ½ Min.

9. 10 Erbrechen und Diarrhöe zu gleicher Zeit. Puls darnach 66, später 70, dann wieder 66 in ½ Minute.

Um eine etwa stattfindende Reizung der Geschmacksnerven in der Mund- oder sensibler Nerven in der Rachenhöhle durch die Cholsäurelösung, die reflektorisch Erbrechen hervorrufen konnte — mechanische Reizung war von vornherein als Ursache etwaigen Erbrechens durch die erwähnte Gewöhnung an die Einführung der Sonde ausgeschlossen — zu verhüten, operirte ich nunmehr mit dem oben beschriebenen cholsaurem Natron, welches der Rechnung zufolge 89.4 % Cholsäure enthält.

III. Versuch:

Derselbe Hund erhält am 23. V. 76

9. — Früh 1.0 gr. chols. Natron in Oblaten gut eingewickelt, in den Schlund hinabgeschoben. Puls vorher 66 in ½ Min.

10. — Dieselbe Dosis. Puls unverändert.

12. — Puls 64 in ½ Min.

12. 15 Erbrechen und Diarrhöe; in dem Erbrochenen sind die nun breiig gewordenen Pillen zu erkennen. Puls 66 in ½ Minute.

Beim nächsten Versuche, den ich mit diesem Hunde mit einem gelösten Präparate anstellen wollte, gelangte ich mit der Sonde, unglücklicherweise ohne es zu bemerken, in die Trachea und das Thier ging in Folge der Injektion zu Grunde.

Bei der Sektion zeigten sich leichtere Geschwüre in der Schleimhaut des Duodenums und starker Katarrh fast des ganzen Darmtraktus, durch Röthung und Schwellung der Schleimhaut gekennzeichnet. Ob diese Affektion des Darmes identisch ist mit jener, wie sie nach längerem Bestehen einer Gallenfistel nach Kölliker und Müller (Verhandl. d. phys. med. Ges. zu Würzburg 1856) und Kunkel (Ber. d. k. sächs. Ges. d. Wissensch. 1875) sich vorfindet, ob sie nicht vielmehr ihren Ursprung der wiederholten Einwirkung des gallensauren Natrons zu verdanken habe, will ich vorläufig dahin gestellt sein lassen. Jedenfalls waren die Veränderungen derart, dass sie zwar nicht die eigenthümliche Wirkung der Injektion erklären, aber doch zur Hervorrufung der Wirkung möglicherweise beigetragen haben konnte. Ich hielt es daher für zweckmässig, noch an anderen Thieren in der Art zu experimentiren, dass ich zwischen den einzelnen an selben Thieren vorgenommenen Injektionen eine wenigstens eintägige Pause einschaltete, um dem durch die Einspritzung möglicherweise etwas katarrhalisch gereizten Darm Zeit zu lassen zur Norm zurückzukehren.

IV. Versuch:

Einem munteren 6.0 Kil. schweren Hund werden den 27. V. 76
10. 30 Morgens 0.5 gr. chols. Natron gelöst in den Magen eingespritzt.

12. 30 Erbrechen. Puls äussert unregelmässig, kaum zu bestimmen, schwankt zwischen 92 und 104 in der Minute auch am nächsten Tage noch.

V. Versuch:

Einem anderen 6.6 Kil. schweren Hunde werden den 1. VI. 76
9. 15 Morgens 0.5 chols. Natron gelöst in den Magen eingespritzt. Puls vorher 23 in ¼ Min.

Da keine besonderen Erscheinungen sich einstellen, wird um
11. 30 die Dosis wiederholt.
11. 45 Erbrechen, dabei Stuhl. Puls 25 in ¼ Min.

VI. Versuch:

Demselben Hunde werden den 7. VI. 76
10. 20 Morgens 0.25 gr. chols. Natron in wässeriger Lösung in den Magen eingespritzt. Bis Abends
6. — beobachtet, zeigte er gar keine besonderen Erscheinungen, namentlich keine Aenderung in der Pulsfrequenz oder im Appetit.

VII. Versuch:

Demselben Hunde werden den 8. VI. 76
11. 40 Vormittags 0.5 gr chols. Natron in Wasser gelöst in den Magen eingespritzt. Puls vorher 22 in ¼ Min.
4. — Erbrechen und Stuhl; ersteres reagirt sauer, ist nicht gallig gefärbt, gibt aber deutlich die Neukomm'sche Reaktion. Puls 20 bis 22 in ¼ Min. Bis
7. — Abends beobachtet, zeigt keine besonderen Erscheinungen mehr. Puls am nächsten Morgen 20 bis 22 in ¼ Min.

VIII. Versuch:

Demselben Hunde werden den 10. VI. 76
9. — Morgens 1.0 chols. Natron in wässeriger Lösung in den Magen eingespritzt. Puls vorher 24 in ¼ Min.
9. 45 Erbrechen. Puls 25 in ¼ Min. Das Erbrochene enthält die Gallensäuren gefällt; es ist farblos, fadenziehend, gibt die Neukomm'sche Reaktion. Bis
4. — beobachtet, zeigt keine besonderen Erscheinungen mehr.

IX. Versuch.

Einem kleineren 4.0 Kil. schweren Hunde werden — nachdem er zuvor festen Stuhl gehabt — den 22. VI. 76
2. 20 Nachmittags 0.8 chols. Natron in wässeriger Lösung in den Magen eingespritzt. Puls vorher 27 in ¼ Min.
3. 40 Stuhl; zuerst breiig, dann flüssig von alkal. Reaktion. Puls 25 in ¼ Min. In dem zu gleicher Zeit gelassenen Urin keine Gallensäuren, auch kein Blutfarbestoff nachweisbar.

4. 30 Puls 25 in ¼ Min.

5. 45 Puls 25 in ¼ Min.

6. — Starke Diarrhöe; Stuhl von alkalischer Reaktion, Flüssigkeit mit darin suspendirten Flocken; da es keine Speisereste zu sein scheinen, sondern Schleim oder die gefällten, dann nicht mehr gelösten Gallensäuren, so werden die Flocken mit Wasser gehörig ausgewaschen und mit Alkohol, in welchem sich ein ziemlicher Theil löst, aufgenommen. Ein Tropfen der alkoholischen Lösung gab eine sehr schöne Neukomm'sche Reaktion; es mag demnach wohl ein nicht unerheblicher Theil des eingeführten cholsauren Natrons sehr rasch durch den Darm hindurchgegangen sein. Bis

7. 30 beobachtet, zeigen sich keine besonderen Erscheinungen mehr.

X. Versuch:

Demselben Hunde werden, nachdem er zuvor wieder festen Stuhl gehabt, den 24. VI. 76

2. 25 Nachmittags 1.2 gr. chol. Natron in wässeriger Lösung in den Magen eingespritzt. Puls vorher 23 in ¼ Min.

3. 25 Diarrhöe; Urin enthält weder Gallensäuren, noch Blutfarbestoff. Puls unverändert.

5. 45 Puls 25 in ¼ Min.

6. 15 Starke Diarrhöe; wässerige Flüssigkeit mit Schleim gemischt, von stark alkalischer Reaktion. Puls 25 in ¼ Min. Bis

8. — beobachtet, zeigt das Thier keine besonderen Erscheinungen mehr.

Nachdem das Präparat auch bei anderen Thieren auf das Entschiedenste seine Wirkung entfaltet hatte, war es zweifellos, dass es als ein intensives Erregungsmittel der Darmperistaltik, sowie der Bauchpresse zu betrachten sei. Es schien mir untersuchenswerth, auch die Wirkungen anderer gallensauren Präparate zu erproben und mit denen des cholsauren Natron zu vergleichen. Um dies thun zu können, habe ich in allen folgenden zur Verwendung gekommenen Präparaten die Menge der in ihnen enthaltenen gallensauren Alkalien auf cholsaures Natron berechnet und diese reducirten Werthe bei den Versuchen der Dosirung zu Grunde gelegt. Ich begann mit der rohen Ochsengalle.

XI. Versuch:

Dem Versuchsthiere von Nr. 8 werden den 14. VI. 76

9. 20 Vormittags 1.8 gr. bei 100° getrockneter, dann in Wasser gelöster Ochsengalle durch die Schlundsonde eingespritzt. Puls vorher 25 in ¼ Min.

10. 30 Puls 25 in ¼ Min.

5. 45 Breiiger Stuhl. Puls 23 in ¼ Min.

Obwohl die eingeführte Menge Galle einer ungefähren Berechnung nach 1.0 cholsaures Natron enthielt, das im freien Zustande eine nicht verkennbare Wirkung hervorgebracht haben müsste, war hier kaum eine solche zu constatiren. Es wurde daher die Dosis erhöht.

XII. Versuch:

Demselben Hunde werden den 17. VI. 76

9. 10 Vormittags 2.6 gr. bei 110° getrockneter, dann in Wasser gelöster Ochsengalle in den Magen eingespritzt. Puls vorher 25 in ¼ Min.

10. — } Puls unverändert.
11. 45 }

1. — Breiiger Stuhl.

5. — Heftige Diarrhöe, fast nur aus Flüssigkeit, ohne Speiseresten, bestehend, stark alkalisch reagirend.

6. — Puls 25 in ¼ Min. Bis

7. — beobachtet, keine weiteren Erscheinungen.

Um zu erforschen, welcher Umstand die geringere Wirkung der Ochsengalle zur Folge habe, ging ich nun über zu Versuchen mit krystallisirter Galle. Ich gewann sie durch Ausziehen der bei 110° getrockneten, oben angewandten, Ochsengalle mit absolutem Alkohol, Entfärben desselben mit Thierkohle, Ausfällen mit Aether und Trocknen des Niederschlages bei 110°.

XIII. Versuch:

Demselben Hund werden den 19. VI. 76

8. 45 Vormittags 1.4 gr. kryst. Galle in wässeriger Lösung in den Magen eingespritzt (etwas Verlust wegen Unruhe des

Thieres). Puls schwankt während der ganzen Versuchszeit unregelmässig zwischen 22 und 25 in ¼ Min. Bis

6. — beobachtet, ohne dass besondere Erscheinungen aufgetreten wären.

XIV. Versuch:

Demselben Hund werden den 20. VI. 76

8. 30 Vormittags 2.0 gr. kryst. Galle in wässeriger Lösung in den Magen eingespritzt. Puls vorher 23 in ¼ Min.

9. 45 Stuhl zuerst normal, der letzte Theil stark diarrhöisch, von alkalischer Reaktion, gibt eine sehr deutliche Neukomm'sche Reaktion und enthält mikroskopisch untersucht, sehr viele Epithelien. Puls 24 in ¼ Min.

1. — Erbrechen (sauer reagirend, die Gallensäuren scheinen darin zum Theil gefällt zu sein, gibt auch die Neukomm'sche Reaktion), zugleich heftige Diarrhöe von der Beschaffenheit des Stuhles von heute Morgen. Puls 23 in ¼ Min. Bis

8. — beobachtet, ohne weitere Erscheinungen.

Aus den letzten vier Versuchen ergibt sich eine absolut schwächere Wirkung der rohen Galle und der krystallisirten Galle im Verhältniss zum cholsauren Natron, eine schwächere Wirkung der Galle im Verhältniss zur krystallisirten Galle. Ich ging nun über zu Versuchen mit glycocholsaurem Natron. Reine Glycocholsäure wurde mir von Herrn Dr. Tappeiner zur Verfügung gestellt; dieselbe war in Tübingen nach der von Professor Hüfner dargelegten Methode (Journal f. prakt. Chemie. 1874. Band X. S. 267) dargestellt worden; aus dieser stellte ich mir, auf die nämliche Weise wie aus der Cholsäure deren Natronsalz, das glycocholsaure Natron dar. Die Rechnung ergibt, dass 100 Theile desselben bei 110° getrocknet, 72.86 Theilen cholsauren Natrons entsprechen, mithin sind enthalten:

in 1.4 gr. glycochols. Natron 1.0 gr. chols. Natr.
„ 1.5 „ „ „ 1.1 „ „ „
„ 2.1 „ „ „ 1.5 „ „ „

XV. Versuch:

Dem vorigen Versuchshunde werden den 26. VI. 76

9. 38 Vormittags 1.4 glycochols. Natron in wässeriger Lösung in den Magen eingespritzt Puls vorher 23 in ¼ Min.

10. 45
12. —
2. 30
} Puls unverändert.

2. 45 Stuhl; zuerst fest, dann breiig, zuletzt flüssig. Bis
7. — beobachtet, keine besonderen Erscheinungen.

XVI. Versuch:

Dem Versuchsthier von Nr. 9 und 10 werden, nachdem es eben festen Stuhl gehabt, den 26. VI. 76

9. 23 Vormittags 1.5 gr. glycochols. Natron in wässeriger Lösung in den Magen eingegeben. Puls vorher 25 in ¼ Min.
10. 45 Puls 47 in ¼ Min.
12. — Puls 27 in ¼ Min.
2. 30 Der eben gelassene Harn enthält keine Gallensäuren. Bis
7. — beobachtet, bietet keine besonderen Erscheinungen. Puls immer 25—27 in ¼ Min.

XVII. Versuch:

Dem Versuchsthier von Nr. 15 werden den 28. VI. 76

8. 40 Morgens 2.1 gr. glycochols. Natron in wässeriger Lösung in den Magen eingespritzt. Puls vorher 25 in ¼ Min.
10. 30 Puls 24 in ¼ Min.
10. 40 Stuhl breiig, zuletzt diarrhöisch.
11. 15 Puls unverändert.
12. — Erbrechen; saure Reaction.
1. 30 Diarrhöe. Puls 25 in ¼ Min.
4. — Nochmals Erbrechen, nachdem das Thier eine Stunde vorher gefressen. Puls 25 in ¼ Min.

Es nimmt demnach die Glycocholsäure bezüglich ihrer Wirksamkeit den Rang nach der krystallisirten Galle ein. Da diese neben Glycocholsäure nur noch Taurocholsäure enthält, so muss letztere allein um so prompter wirken. Ich verschaffte mir taurocholsaures Natron auf dieselbe Weise wie krystallisirte Galle, unter

Anwendung von Hundegalle als Rohmaterial, die von einem Gallenfistelhunde aufgefangen und bei 110° getrocknet worden war. Da Hundegalle fast nur taurocholsaures Natron enthält, so konnte ich sofort den durch Fällung mit Aether gewonnenen Niederschlag, bei 110° getrocknet zum Versuch verwenden. Das taurocholsaure Natron entspricht 66.22 % cholsaures Natron, mithin sind in 1.5 gr. taurocholsaurem Natron 1.0 gr. cholsaures Natron enthalten. Leider konnte ich nur die zu einem Versuche nöthige Menge des Salzes erhalten, ich konnte die Dosis nicht bis zur Brechwirkung steigern: jedoch wird, wie ich glaube, die stärkere Wirkung der Taurocholsäure im Vergleiche zur Glycocholsäure schon aus dem einen Versuche deutlich genug hervorgehen.

XVIII. Versuch:

Dem Versuchshunde von Nr. 17 werden den 2. VII. 76, nachdem er vorher festen Stuhl gehabt,

8. 45 Morgens 1.5 gr. taurocholsaures Natron in wässeriger Lösung in den Magen eingespritzt. Puls vorher 22 in ¼ Min.

9. 15 Stuhl zuerst kothig, dann diarrhöisch. Puls 25 in ¼ Min.

10. 45 Puls 23 in ¼ Min.

11. 10 Heftige Diarrhöe, aus schleimiger brauner Flüssigkeit bestehend, von stark alkalischer Reaktion.

2. 15 Puls 23 in ¼ Min. Bis Abends beobachtet, blieben weitere Erscheinungen aus.

Dieser Versuch beweist, dass die Taurocholsäure der Cholsäure an Wirksamkeit nur wenig nachsteht, da sich die Wirkung bereits nach 30 Minuten geltend machte; ich zweifle auch nicht, dass bei einer auch nur geringen Steigerung der Dosis Erbrechen erzielt werden könnte. Es wird ihr bezüglich ihrer Wirksamkeit der Rang zwischen cholsaurem Natron und krystallisirter Galle anzuweisen sein. Ich möchte noch schliesslich hervorheben, dass in Uebereinstimmung mit Röhrig bei allen soeben beschriebenen Versuchen im Verhalten des Pulses und Harns ein Abweichen von der Norm nicht zu beobachten war, das auf eine stattgefundene Resorption von gallensauren Salzen hätte schliessen lassen.

Bevor ich nun weiter auf die Frage über die verschiedene Wirksamkeit verschiedener Gallensäurepräparate, über ihre Wirkungsweise überhaupt eingehe, will ich über das Ergebniss zweier Versuche referiren, die einerseits den Zweck hatten, die von den oben citirten Autoren gemachte Beobachtung, dass bei Einspritzung von Gallensäuren ins Blut sich Darmerscheinungen einstellten, zu bestätigen, andrerseits Anhaltspunkte über das Verhältniss zu gewinnen, in welchem bezüglich der Zeit und Grösse der angewandten Dosis, Pulsverlangsamung und Darmerscheinungen zu einander stehen.

XIX. Versuch:

Dem Versuchsthier von Nr. 16 werden den 28. VI. 76

2. 25 Nachmittags 0.8 gr. cholsaures Natron in 12 ccm. destillirtem Wasser gelöst, langsam in die Vena jugularis externa dextra eingespritzt. Puls vorher 27 in ¼ Min. Das Thier zeigt während der Einspritzung keine besonderen Erscheinungen. Unmittelbar nach der Injektion breiiger Stuhl. Das Thier wird rasch losgebunden.

2. 30 Erbrechen. Puls 25 in ¼ Min.
35 „ „ 32 „ „ „
40 „ „ 36 „ „ „
45 „ „ 38 „ „ „
2. 50 Puls 34 in ¼ Min.
55 „ 34 „ „ „
3. 5 „ 33 „ „ „
15 „ 28 „ „ „
25 „ 25 „ „ „
30 Entleert blutig gefärbten Urin, welcher Blutfarbestoff und Eiweiss enthält.
35 Puls 25 in ¼ Min.
45 „ 22 „ „ „
55 „ 21 „ „ „
4. 5 „ 22 „ „ „
15 „ 24 „ „ „
25 Heftige Diarrhöe, von alkalischer Reaktion.

4. 35 Puls 25 in ¼ Min.
5. — „ 25 „ „ „
6. — „ 27 „ „ „
6. 29 Noch einmal Diarrhöe. Bis
9. — beobachtet, das Thier hat gefressen und ist vollkommen munter.

XX. Versuch:

Demselben Thiere werden den 2. VII. 76, nachdem es Morgens festen Stuhl gehabt,

10. 20 Vormittags 0.5 gr. cholsaures Natron in 12 ccm. destillirtem Wasser gelöst, in die Vena jugularis externa sinistra eingespritzt. Puls vorher 28 in ¼ Min. Während der Einspritzung keine besonderen Erscheinungen. Das Thier wird rasch losgebunden.
10. 24 Heftige Diarrhöe, schwach alkalisch.
25 Puls 33 in ¼ Min.
30 „ 32 „ „ „
35 „ 33 „ „ „
40 „ 32 „ „ „
45 „ 31 „ „ „
50 „ 28 „ „ „
11. — „ 29 „ „ „
11. 10 „ 29 „ „ „
20 „ 28 „ „ „
25 Entleert auffallend hell gefärbten Urin von alkalischer Reaktion, gibt die Neukomm'sche Reaktion sehr schön, dazu Stuhl, sehr wässerig, hell, von stark alkalischer Reaktion.
11. 30 Puls 29 in ¼ Min.
12. — „ 29 „ „ „
2. 15 „ 29 „ „ „
Nochmals Diarrhöe, schwach sauer reagirend.
3. — Entleert wieder sehr hell gefärbten Harn von schwach alkalischer Reaktion, der nur eine undeutliche Neukomm'sche Reaktion gibt, dazu Diarrhöe. Bis
Abends treten keine weiteren Erscheinungen ein.

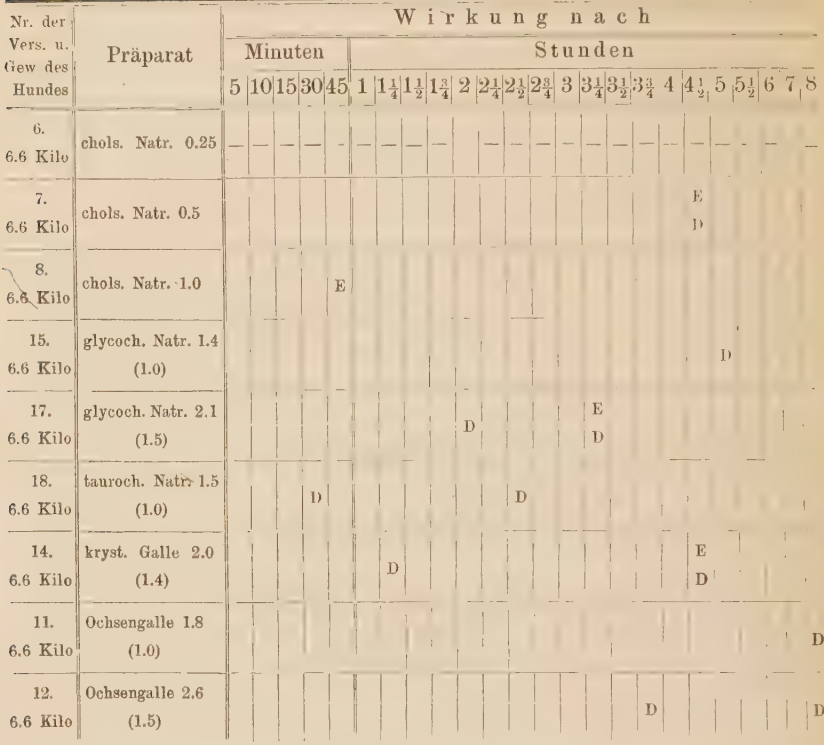
Diesen Versuchen füge ich noch den Sektionsbefund an einem Thiere nach vollzogener Einspritzung in den Magen und erfolgter Wirkung auf den Darm bei, ohne mich auf naheliegende Schlussfolgerungen einzulassen, die Ziehung derselben vielmehr der öfteren Wiederholung dieses Versuches anheimstellend.

XXI. Versuch:

Dem letzterwähnten Versuchsthiere werden, nachdem es in der Zwischenzeit völlig normalen Appetit und Stuhl gehabt, am 11. VII. 76, 7.15 Früh 2.0 gr. cholsauren Natrons in wässeriger Lösung in den Magen eingespritzt. Nach 45 Minuten hat es nach andauernden vorausgegangenen Würgbewegungen heftige Diarrhöe. Es wird sofort durch einen Stich ins Genick getödtet und nun die Sektion unter Beisein des Herrn Professors v. Buhl gemacht. Aus dem Sektionsbefunde ist hervorzuheben: „Die Besichtigung des Verdauungskanales ergibt die Zeichen des akuten Katarrhes des Darmes. Starke Schwellung der gesammten Schleimhaut, sehr intensive kapilläre Injektion im Duodenum, am stärksten im Anfangstheile desselben, gegen das Jejunum in die normale Färbung übergehend. Im Rectum ist wieder etwas Röthung."

Zur besseren Uebersicht stelle ich die am meisten charakteristischen Versuche in folgender Tabelle zusammen:

Nr. der Vers. u. Gew. des Hundes	Präparat	Wirkung nach Minuten 5	10	15	30	45	Stunden 1	1¼	1½	1¾	2	2¼	2½	2¾	3	3¼	3½	3¾	4	4½	5	5½	6	7	8
9. 4.0 Kilo	chols. Natr. 0.8						D																		
10. 4.0 Kilo	chols. Natr. 1.2					D																			
16. 4.0 Kilo	glycoch. Natr. 1.5 (1.1)																								
19. 4.0 Kilo	chols. Natr. 0.8 (ins Blut)	E D																							
20. 4.0 Kilo	chols. Natr. 0.5 (ins Blut)	D																							



Anmerkung: Diejenigen Minutenzahlen der Versuche, die in der Tabelle nicht verzeichnet werden konnten, wurden der ihnen zunächst gelegenen Rubrik zugetheilt; z. B. 3 St. 20 Min. der Rubrik 3¼ Std. Die Angabe „Wirkung nach 15 Min." drückt aus, dass die Wirkung 15 Min. nach Beendigung des Versuches eintrat. Die Zahlen in Klammern geben die Menge cholsaures Natron an die in dem betreffenden Präparat der Rechnung nach enthalten ist. E bedeutet Erbrechen, D Diarrhöe.

Nach den vorstehenden Versuchen komme ich mit Leyden zu dem Schlusse, dass die Galle und die gallensauren Salze in gewisser Menge in den Verdauungskanal gebracht, ein mächtiges Erregungsmittel der Peristaltik desselben bilden. Die Wirkung entfaltet sich zunächst auf den Darm; wird die Gabe gesteigert, so folgt eine reflektorische Betheiligung des Magens und der Bauchpresse, indem sich zu den Diarrhöen Erbrechen gesellt; ist endlich die Gabe sehr stark, so erfolgt wahrscheinlich durch direkte Einwirkung auf die Magenschleimhaut, noch ehe die Säuren in den Dünndarm gelangt sind, sehr bald Erbrechen, wodurch dieselben aus

dem Organismus ausgestossen und verhindert werden, ihre Wirkung auf den Darm zu entfalten.

Die Gabe, die nöthig ist, um einem 4.0 bis 6.0 Kil. schweren Hunde Diarrhöe zu verursachen, beträgt mindestens 0.5 gr. cholsaures Natron; in einer Dosis von 1.0 bis 1.2 gr. bewirkt sie meist schon Erbrechen.

Die Reihenfolge, in welcher die einzelnen Präparate wirken, veranschaulicht folgende Tabelle der an dem 6.6 Kil. schweren Hunde angestellten Versuche:

Präparat	Auf chols. Natron berechnet	Eintritt der Wirkung nach	Art der Wirkung
chols. Natr.	0.25	ohne	ohne
„	0.5	$4\frac{1}{2}$ Std.	Erbrechen und Diarrhöe
„	1.0	$\frac{3}{4}$ Std.	Erbrechen
taurochol. Natr. 1,5	1.0	$\frac{1}{2}$ Std.	wiederholt Diarrhöe
kryst. Galle 2.0	1.4	$1\frac{1}{4}$ Std.	Erbrechen und Diarrhöe
glycoch. Natr. 2.1	1.5	2 Std.	Erbrechen und Diarrhöe
Ochsengalle 2.6	1.5	$3\frac{3}{4}$ Std.	wiederholt Diarrhöe.

Man ersieht aus ihr, dass Cholsäure viel wirksamer ist als Glyco- und Taurocholsäure, sowohl bei gleicher Dosis als auch, wie es scheint, wenn die Dosis der letzteren beiden Säuren soweit gesteigert wird, dass die aus ihr berechnete Menge an Cholsäure der Menge der angewandten gleich kommt. Die intensivere Wirkung der Taurocholsäure gegenüber der Glycocholsäure erklärt sich vielleicht aus der leichteren Spaltbarkeit der ersteren in Cholsäure und Taurin, unter der Annahme, dass diese Spaltung zur Zeit des Eintritts der Wirkung im Darme bereits theilweise vor sich gegangen, die Wirkung des taurocholsauren Natrons also eigentlich die Resultirende der Wirkung von noch unzersetztem taurocholsauren Natron und bereits gebildetem cholsaurem Natron sei. Die krystallisirte Galle steht als ein Gemenge von glyco- und taurocholsauren Salzen, der Erwartung entsprechend in der Intensität ihrer Wirkung zwischen den beiden Säuren.

Rohe Ochsengalle wirkt auch auf gleiche Säuremengen berechnet etwas schwächer, als die aus ihr dargestellte krystallisirte Galle.

Auf eine weitere Analyse der Wirkung kann ich mich aus Mangel an geeigneten Versuchen nicht einlassen. Ich möchte nur noch zwei Punkte hervorheben, die mir für die Pathologie von Interesse scheinen.

Erstens. Da es nach dem Gesetze der Continuität wahrscheinlich ist, dass die gallensauren Salze nicht bloss in grossen Dosen heftige peristaltische Bewegungen auslösen, sondern auch in kleineren Dosen entsprechende schwächere Wirkungen entfalten und es deshalb nicht unwahrscheinlich ist, dass die während der Darmverdauung reichlicher zufliessende Galle neben anderen Aufgaben auch jene zu lösen hat, die Darmbewegung so zu steigern, dass die dadurch erzielte Compression, Mischung und Fortbewegung des Chymus die Resorption am besten fördert, so entspringt daraus für die Pathologie eine neue Möglichkeit, gewisse Verdauungsstörungen auf vermehrten oder verminderten Zufluss der Galle zum Darm zurückzuführen. Solches ist bereits früher, jedoch ohne thatsächliche Grundlage versucht worden. Als Belege hiefür citire ich einige Stellen aus Bamberger's (Krkh. d. chylopoëtischen Syst., Erlangen 1864) und Niemeyer-Seitz (spec. Pathologie 1874).

So heisst es im erstgenannten Werke S. 188, bei Besprechung der galligen Diarrhöen: „man glaubt, dass eine übermässig gesteigerte oder qualitativ veränderte Sekretion der Galle solchen Diarrhöen zu Grunde liege. Wenn auch das genannte Faktum sicher steht, so ist doch die genannte Deutung eine gänzlich willkürliche. Keine einzige sicher gestellte Beobachtung berechtigt uns bis jetzt zu der Annahme, dass übermässige Menge oder veränderte Beschaffenheit der Galle solchen Diarrhöen zu Grunde liege.“ Gelegentlich der Besprechung der Symptome des Icterus heist es S. 476: „allein Obstipation — die man wohl mit Frerichs aus der durch die Galle vermittelten Verdünnung der Darmcontenta ableiten kann, wenn man nicht mit Eberle eine Vermehrung der Darmsekretion durch die Galle oder mit Tiedemann und Gmelin einen Einfluss derselben auf die Contraktilität des Darmes annehmen will — war bei allen vorhanden.“ Endlich

heisst es bei Besprechung des Ikterus ex polycholia S. 483: „wir haben bereits bei der Diarrhöe gelegentlich der galligen Stühle darauf aufmerksam gemacht, dass der Gallegehalt der Stühle Folge und nicht Ursache der Diarrhöe sei.“ Im Gegensatz dazu spricht sich Niemeyer-Seitz (Ausgabe von 1874, S. 666) bei Besprechung der Ursachen der Verstopfung dahin aus, „dass bei Ikterus wohl der Mangel der Galle im Darme, d. i. das Fehlen eines die Peristaltik bethätigenden Faktors, als Ursache der Stuhlträgheit betrachtet werden darf.“

Der zweite Punkt ist dieser: Wenn, wie man gewöhnlich annimmt, die bei Resorptions-Ikterus bei Menschen manchmal auftretende Verminderung der Pulsfrequenz eine unmittelbare Wirkung der im Blute kreisenden Gallensäuren ist, so ist es auffallend, dass in diesen Fällen, meines Wissens wenigstens, Erbrechen und Diarrhöen nicht beobachtet wurden, während doch zufolge meiner bei Hunden erhaltenen Resultate das Eintreffen dieser beiden Erscheinungen noch vor der Abnahme der Pulsfrequenz zu erwarten wäre. Da man nach dem jetzigen Stande des Wissens daran festhalten muss, die Pulsverlangsamung bei Ikterus als direkte Wirkung der Gallensäuren aufzufassen, so scheint das Ausbleiben der erwähnten Erscheinungen bei Ikterischen auf eine verschiedene Erregbarkeit der peristaltischen und der Brechcentren bei Hunden und Menschen hinzudeuten.

Dass schliesslich das Eingangs erwähnte Thema auf die angegebene Weise wahrscheinlich nicht durchführbar ist, ergibt sich aus Vorstehendem. Der Versuch wird sich darauf beschränken müssen, mit sehr kleinen, in kurzen Zwischenräumen wiederholten Gaben des schwach wirkenden glycocholsauren Natrons, deren Summe die Norm nicht übersteigt, wenigstens den unter normalen Verhältnissen resorbirten Gallensäureantheil auf die angedeutete Weise zu bestimmen.

Herr Professor v. Buhl, Direktor des hiesigen pathologischen Institutes, stellte mir zu den vorliegenden Untersuchungen das gesammte Material des Institutes in liberalster Weise zur Verfügung; Herr Dr. Tappeiner, Assistent am genannten Institut, stand mir bei meiner Arbeit mit Rath und That zur Seite, so fühle mich verpflichtet, beiden Herren an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

SEPARATABDRUCK

AUS DER

ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE.